FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Olga, Sophie DOBKEVITCH

Née le 11 décembre 1898 à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

MALADIE DE PAGET DU SEIN

Travail du Laboratoire de Pathologie externe (Professeur LECÈNE)

Président : M. LECÈNE, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1926

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TESSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI . . .	Pathologie médicale.
ALGLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN . .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN . .	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE . . .	Chimie biologique.
BRANCA . . .	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET . .	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY . . .	Histologie.
CHIRAY . . } CLERC . . . }	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG . .	Anatomie pathologique.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ECALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER } FOIX . . . . }	Pathologie médicale.
GARNIER. . .	Pathologie expérimentale.
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.

MM	
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ(Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. .	Obstétrique.
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie
LEMIERRE . .	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU . .	Pathologie chirurgicale.
METZGER. . .	Obstétrique.
MOCQUOT . } MONDOR. . } MOURE. . . }	Pathologie chirurgicale
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
RIBIERRE . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils .	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL .	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET . .	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
GOUGEROT. .	Pathologie médicale.
GUÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.

— IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY . .	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale.
CHEVASSU .		LŒPER. . .	
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LEREBOULLET . . .	Clinique médicale infantile.	RATHERY . .	Clinique médicale.
		SCHWARTZ. .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur LECÈNE

AU DOCTEUR

Ch. WINCHESTER DU BOUCHET

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

(Stage et Externat)

M. le Professeur Aug. BROCA *(in memoriam)*.
M. le Docteur JOSUÉ *(in memoriam)*.
M. le Professeur Léon BERNARD.
M. le Professeur agrégé ALGLAVE.
M. le Professeur LECÈNE.
M. le Professeur NOBÉCOURT.
M. le Docteur RAVAUT.
M. le Docteur PASTEUR VALLERY-RADOT.

A M. le Professeur agrégé MONDOR

Aux Docteurs MOULONGUET, FERRAND,
BLAMOUTIER.

INTRODUCTION

La maladie de Paget est une affection relativement peu fréquente, mais sur laquelle on a beaucoup écrit, et qui présente, en effet, un grand intérêt au point de vue de l'étude générale du cancer, comme toutes les affections dites précancéreuses.

Après les travaux de M. Darier, il semblait qu'il n'y eut plus grand chose à ajouter, quand dans de récentes discussions, en particulier à la Société de Dermatologie de Strasbourg, la question a été soulevée à nouveau, mettant en doute jusqu'à l'autonomie de la maladie de Paget. Il nous a donc paru opportun d'apporter la contribution d'une étude de quelques cas rassemblés par notre maître M. le professeur Lecène, en insistant sur les points qui nous ont paru intéressants, c'est-à-dire l'origine et la nature des cellules dites de Paget, les altérations des galactophores et leur relation avec la lésion cutanée, les caractères bien particuliers du cancer de la maladie de Paget, le sens qu'il faut attacher au mot précancéreux.

Nous sommes heureuse de témoigner ici, en tête de ce travail, toute notre gratitude à notre maître M. le pro-

fesseur Lecène, qui nous a prodigué un enseignement précieux, tant à l'hôpital qu'à la Faculté, nous a ouvert les portes de son laboratoire, et nous a témoigné une inlassable bienveillance. C'est également avec une grande reconnaissance que nous remercions le Dr Du Bouchet pour la sollicitude qu'il nous a marquée au cours de nos études, et l'exemple inappréciable qu'il nous donne chaque jour.

Nous remercions le Dr Moulonguet, aux côtés de qui nous avons travaillé pendant 2 ans, et qui nous a guidée en anatomie pathologique avec une obligeance inépuisable.

Enfin il ne nous est pas permis, au début d'une thèse sur la maladie de Paget, de ne pas témoigner notre admiration au Dr Darier,dont les beaux travaux dominent toute la question.

HISTORIQUE

C'est Sir James Paget qui,le premier, en 1874,a décrit cette lésion, en quelques lignes d'une observation et d'une concision remarquable et dont presque tous les termes ont conservé leur valeur, description qui justifie le nom donné à la maladie. Paget avait été frappé par la relation existant entre certaines lésions chroniques du mamelon à évolution prolongée, progressive, et le cancer du sein, survenant après des années. Il paraît croire que la lésion n'est pas cancéreuse d'emblée, mais que les altérations cutanées exercent une influence sur la glande sous-jacente et entraîne sa cancérisation secondaire, à distance de l'ulcération.Paget rapprochait de cette lésion des ulcérations existant en d'autres régions ayant le même aspect clinique et la même évolution.

Butlin en 1876 donne la première description histologique. Il décrit un « eczéma » de l'aréole avec épaississement et prolifération de la couche de Malpighi et infiltration inflammatoire du chorion.Il constate que non seulement l'épiderme est atteint, mais que les galactophores sont distendus, leur paroi est le siège d'une abondante prolifération. On pourrait à un faible grossissement les

prendre pour des boyaux carcinomateux, la lésion cutanée et la lésion glandulaire sont continues.

Pour Thin (1881) la lésion initiale est la prolifération de la paroi des galactophores, qui constitue en réalité le premier stade du cancer ; la lésion cutanée n'est ni un eczéma ni une dermite banale, mais une dermite destructive de la couche Malpighienne.

Duhring en 1884 isole quelques signes cliniques permettant de distinguer l'ulcération mamelonnaire d'un eczéma banal. Avec Wille, il admet que la lésion débute dans l'épiderme, que la prolifération cellulaire s'étend aux galactophores, considérés comme des prolongements de l'épiderme. Il insiste également sur l'aspect cancéreux des galactaphores en dehors de toute rupture de leur paroi.

Darier en 1889, et dans la thèse de Wickham en 1890 donne la description clinique à laquelle les auteurs qui étudieront plus tard la question, n'auront rien à ajouter, et montre que la maladie de Paget est bien caractérisée cliniquement. Il complète également la description histologique, mais prend des cellules modifiées pour des parasites et fait de la maladie de Paget une psorospermose — hypothèse à laquelle lui-même renonce rapidement. Ultérieurement il isole l'élément caractéristique qu'on appelle communément cellule de Paget.

A ce moment les descriptions cliniques et histologiques sont acquises. On va s'efforcer dorénavant de les interpréter. La littérature concernant cette question est très abondante, bien que cette affection soit rare et nous n'en citerons que l'essentiel.

Pour Darier, la maladie de Paget est une dyskératose, et la cellule de Paget est une cellule épidermique, isolée de ses congénères (ségrégation) par fonte de ses filaments d'union (desmolyse) et qui n'évolue plus vers une kératinisation normale. C'est une lésion précancéreuse. Le cancer secondaire débute soit en un point quelconque de l'ulcération, soit dans la glande mammaire, sans continuité apparente avec la plaque dyskératosique.

Pour Unna, il s'agit d'une altération spéciale des cellules épidermiques, altération qui n'est ni le fait d'un eczéma, ni d'un cancer, mais qui prépare le terrain pour celui-ci.

Pour Karg, s'il s'agit également d'une lésion cutanée, les cellules de Paget sont, au contraire, cancéreuses d'emblée, et leur existence marque le premier stade d'une prolifération cancéreuse de l'épiderme.

Kreibich, se basant sur un cas unique de maladie de Paget pigmentée, considère que les cellules de Paget sont des mélanoblastes transformés.

Pour Bowlby il existe la même relation entre l'ulcération du Paget et le cancer secondaire qu'entre un vieil ulcère et le cancer consécutif. Von Winiwarter admet qu'il s'agit d'emblée d'un cancer épidermique mais de forme particulière, très voisine de l'ulcus-rodens.

Schambacher, Ribbert, Jacoboeus admettent que la lésion initiale est le cancer des galactophores et que les cellules de Paget sont des cellules cancéreuses ayant envahi secondairement l'épiderme.

Le Pr Masson, qui s'est fait récemment encore le

défenseur de cette théorie, considère la cellule de Paget comme une cellule d'emblée cancéreuse, importée, provenant d'un cancer des galactophores,

On voit donc que si la clinique et les lésions de la maladie de Paget ont été minutieusement décrites et sont établies indiscutablement, il n'en est pas de même de leur interprétation, surtout en ce qui concerne la nature de la cellule de Paget, et les rapports qui existent entre l'ulcération cutanée et la tumeur glandulaire sous-jacente, et que pour nombre d'auteurs, la question n'est pas encore tranchée.

OBSERVATIONS

Obs. 1 — (Professeur Lecène, Malade envoyée par le Dr Civatte).

Madame P... Véronique, 69 ans.

Aucun antécédent morbide.

5 enfants, ont été allaités normalement.

Début il y a 1 an par une crevasse sur le mamelon suivie d'une ulcération croûtelleuse légèrement prurigineuse : rétraction progressive du mamelon. Indolence.

Jamais d'écoulement par le mamelon.

Actuellement, placard de la dimension d'une pièce de 5 francs, occupant presque toute l'aréole du sein gauche, a fond rosé, épidermisé, ou recouvert de croûtes, bordé d'une fine collerette squameuse, le contour en est irrégulièrement arrondi. Le mamelon est remplacé par une saillie moins haute et à base plus large. Fine induration papyracée au niveau de l'ulcération. Le reste du sein est normal. Pas d'adénopathie axillaire.

Le sein droit présente sur le mamelon un petit nœvus perruqueux.

Opération le 1er mars 1926 (Pr Lecène). On pratique l'ablation du sein, sans sectionner les pectoraux et sans curer l'aisselle.

Anatomie pathologique.

Macroscopiquement :

Pas de nodule dans le sein ; la lésion paraît superficielle.

Microscopiquement :

Hyperplasie de l'épiderme, avec allongement, étirement des papilles.

Dans l'épiderme, cellules isolées ou groupées en cordons allongés parallèlement à l'axe des papilles, cordons qui se détachent en clair sur le fond plus coloré des cellules normales de l'épiderme (hématoxyline phosphotungstique de Mallory, van Gieson). Ces cellules ont un aspect boursouflé, vacuolaire ; l'appareil filamenteux manque à leur niveau. Elles présentent de nombreuses monstruosités nucléaires. Nombreux corps ronds, dans la couche cornée.

La limite profonde de l'épiderme est continue, intacte.

Les galactophores sont dilatés ; leur paroi bien limitée, normale en certains points, présente en d'autres des épaississements institués par des cellules atypiques, irrégulières dont quelques unes, vacuolaires, rappellent celles de l'épiderme : quelques monstruosités nucléaires.

En un point, on trouve un amas glandulaire constitué par un épithelium cylindrique très haut, contenant un chondriome abondant (Mallory), mais moins acidophile que des amas sudoripares normaux (hématéine-éosine), et entouré de cellules myoépithéliales (Mallory).

Le tissu conjonctif ne présente pas d'autre envahissement qu'une infiltration plasmocytaire au voisinage de l'épiderme et des galactophores.

Obs. 2 — (Pr Lecène) Madame Al. An. 60 ans.

Il y a 2 ans apparition d'un écoulement par le mamelon, sous forme de gouttelettes de sang, se renouvelant de temps à autre. Cette gouttelette essuyée, le mamelon est tout à fait normal.

Il y a 1 an, apparition sur le mamelon d'une croûtelle qui, lorsqu'elle tombe, laisse voir une petite ulcération qui persiste ; application de caustiques divers pendant 2 mois,

sans effet. L'ulcération s'étend progressivement surtout depuis 1 mois. Il y a 2 mois, le mamelon commence à se rétracter. L'ulcération est parfaitement indolente.

Antécédents : 3 enfants et 1 fausse-couche. A nourri un seul des enfants, pendant semaines seulement, n'ayant pas de lait.

Actuellement, exulcération de la dimension d'une pièce de 1 franc, occupant presque toute l'aréole, dont cependant un croissant en haut et en dedans est respecté. Le contour de cette ulcération est irrégulièrement dessiné. Fine collerette de squames. Le fond est rouge terne, comme irrégulièrement épidermisé. Le mamelon est complètement abrasé ; à sa place, petit croûtelle purulente. Fine induration papyracée.

Le sein est peu volumineux, flasque. On n'y aperçoit aucune tumeur.

Pas d'adénopathie axillaire.

Opération le 25 février 1926. (Pr Lecène). Ablation du sein ; on ne touche ni aux pectoraux ni au creux axillaire.

Suites opératoires normales.

Anatomie pathologique.

Macroscopiquement, la lésion paraît tout à fait superficielle, il n'y a pas de noyau profond.

Microscopiquement on trouve :

Une infiltration plasmocytaire de derme.

Une hyperplasie peu intense de l'épiderme, qui présente de grandes taches claires, constituées par de véritables thèques de cellules de Paget, amas qui siègent surtout dans la partie profonde de l'épiderme. Les cellules sont ségrégées, volumineuses, plus ou moins vacuolaires, atypiques. La limite profonde de l'épiderme est continue.

Les galactophores sont dilatés, épaissis. Leur paroi est constituée par des cellules atypiques, monstrueuses, les mitoses sont nombreuses. Les galactophores sont bien limités, et la

coloration de Mallory met bien en évidence l'existence des cellules myoépithéliales à la périphérie.

Aucune trace d'envahissement cancéreux du tissu conjonctif.

Obs. 3 (Dr Du Bouchet). — Mlle El. N., 60 ans. La malade présente une ulcération apparue 3 ans auparavant, siégeant dans la région mamelonnaire, plane, velvétique, rouge franc, à bords non surélevés, régulièrement circonscrite, d'un diamètre de 10 centimètres Le mamelon est rétracté. Le sein sous-jacent ne présente pas d'induration. Pas d'adénopathie axillaire.

Opération le 20 mars 1920.

On pratique l'amputation totale du sein, sans toucher aux pectoraux et sans ouvrir l'aisselle.

Suites opératoires normales.

Malade revue le 20 janvier 1926. Etat local excellent.

L'examen anatomo-pathologique montre que la lésion est strictement superficielle.

Au microscope, on constate que l'épiderme est peu épaissi, peu hyperplasié. Il a un aspect clair, bouleversé. Dans les zones les plus caractéristiques, on trouve une assise basale nette, limitant bien l'épiderme dans sa profondeur. On trouve à tous les étages, dans la couche basale dont elle dissocie les éléments en palissade, dans la couche moyenne où elle dessine des alvéoles plus ou moins déchiquetés, dans la couche cornée où on voit quelques éléments persister intacts les cellules caractéristiques. Ce sont des cellules très volumineuses, à contour lisse, sans filaments d'union, à protoplasme irrégulier, vacuolaire, à noyaux monstrueux, irréguliers, de coloration, soit très claire, avec un aspect œdémateux, boursouflé, soit au contraire ratatiné et hyperchromatique ; les mitoses sont nombreuses. Quelques cellules sont incluses les unes dans les autres, aspect de cellules en

manteau. Autour de ces éléments, des cellules normales de l'épiderme sont refoulées, écrasées, distendues.

L'hyperplasie typique est peu marquée. Mais en quelques points des boyaux épidermiques s'enfoncent dans le derme, mais ils sont constitués par des cellules anormales analogues à celles que nous venons de décrire ; ils sont d'ailleurs parfaitement limités.

Le derme est le siège d'une infiltration plasmocytaire abondante. On n'y trouve pas trace de cellules cancéreuses isolées ou en amas.

Sur la même coupe, tout au voisinage de l'épiderme, on voit des galactophores, encore parfaitement reconnaissables, bien limités, entourés d'une zone d'infiltration leucocytaire. Leur paroi est fortement épaissie, composée uniquement de cellules irrégulièrement polyédriques, monstrueuses, proliférantes plus ou moins vacuolaires, dessinant des végétations à l'intérieur du canal l'obstruant parfois complètement. Tout autour, pas de trace d'infiltration cancéreuse du tissu conjonctif.

Il n'existe pas de noyau à l'intérieur du sein.

Obs. 4 (Pr Lecène). — Mme Pell..., 55 ans. Début un an auparavant par une petite crevasse du mamelon. La malade fait sur cette crevasse une application de teinture d'iode. Puis elle consulte un médecin, qui lui prescrit d'appliquer des pommades, sans résultat. Déjà à ce moment le mamelon est entièrement à vif. Le sein augmente de volume dans sa totalité et devient douloureux, l'ulcération devient le siège d'élancements et de picotements.

Pas d'antécédents morbides, si ce n'est une hémiplégie gauche en 1919.

Un enfant.

Ménopause il y a 14 ans.

L'examen de la malade montre que le mamelon est entièrement à vif, de coloration rosée, recouvert d'une sérosité

sanguinolente. Le mamelon pris entre 2 doigts ne présente pas d'induration bien manifeste. Le reste du sein est souple et mobile, sauf à sa partie inférieure où l'on constate l'existence d'une masse dure, mal limitée, adhérente à la peau et aux plans profonds ; pas de ganglions axillaires appréciables.

Opération en décembre 1922 (Dr Huet).

Amputation du sein, sans ablation des pectoraux ; curage axillaire. Pas de ganglions visibles dans la graisse axillaire.

Suites opératoires normales.

En janvier 1926, la malade donne de ses nouvelles. Les suites opératoires persistent à être excellentes.

L'examen histologique montre au niveau de l'ulcération :

L'infiltration du derme par les plasmocytes.

L'hyperplasie de l'épiderme. On trouve dans celui-ci à mesure qu'on s'approche de l'ulcération, quelques cellules de Paget, ségrégées, monstrueuses quant à leur volume et leurs anomalies nucléaires, peu vacuolaires. Au centre de l'ulcération, l'épiderme envoie dans la profondeur des prolongements constitués par des cellules franchement atypiques et assez mal limités, mais qui restent cependant assez superficiels.

Quelques galactophores au voisinage de la peau présentent dans leur paroi une prolifération cellulaire intense et des éléments atypiques.

L'examen du noyau profond montre les mêmes lésions des galactophores dont quelques-uns sont encore nettement reconnaissables, et tout autour, des boyaux cancéreux très ramifiés composés de cellules atypiques.

Obs. 5 (Pr Lecène, malade envoyée par le Dr Legrain). — Mme R..., 50 ans.

Début il y a 4 ans par une lésion de l'aréole du sein gauche, d'aspect eczémateux, indolente. Vue à ce moment par un médecin qui n'aurait rien trouvé dans le sein, traitée par des pommades, la lésion s'accroît très rapidement.

Deux ans après, ulcération étendue envahissant toute l'aréole, empiètant sur la peau périphérique. A ce moment petite tuméfaction cutanée cautérisée au nitrate d'argent. Cette ulcération est indolore. Parfois cependant quelques élancements.

Pas d'antécédents morbides.

Un enfant, il y a 28 ans. Allaitement normal.

Ménopause récente.

L'examen montre une vaste ulcération de la dimension de la paume de la main dont le centre occupe à peu près l'emplacement du mamelon, à bords bourgeonnants, saillants. Le fond est irrégulier présentant des zones lisses, vernissées, rouge très foncé ; d'autres sont opalines, recouvertes d'une mince couche d'épiderme En d'autres endroits, gros bourgeons charnus. Le mamelon a complètement disparu. La base paraît souple.

La palpation ne permet pas de déceler de tumeur dans le sein. Gros ganglions axillaires.

Opération le 22 octobre 1925 (Dr Moulonguet). Ablation totale du sein. Section des pectoraux, évidement de la fosse axillaire. Suture complète.

Suites opératoires : suppuration, désunion partielle.

Malade revue le 4 février 1926. Bon état, mais cicatrice chéloïdienne.

Anatomie pathologique. Cette pièce a été minutieusement étudiée et de nombreuses coupes ont été pratiquées. Nous en avons tiré les figures qu'illustrent cette thèse.

Macroscopiquement :

De toute l'ulcération rayonnent dans la profondeur des travées blanchâtres criant sous le couteau. Dans le cadran supéro-externe gros noyaux diffus. Les ganglions sont pris macroscopiquement.

Microscopiquement :

1° Examen d'un fragment prélevé à la périphérie de l'ulcération. On constate l'existence d'une hyperplasie de l'épi-

Figure 1. — Fragment prélevé en bordure de l'ulcération cutanée. Coloration : hématéine-éosine.

Le *faible grossissement* montre, à côté d'une infiltration abondante de derme, un épiderme qui n'est pas hyperplasié, qui paraît normal, non épaissi, bien limité, mais qui présente cependant de petites taches claires de place en place.

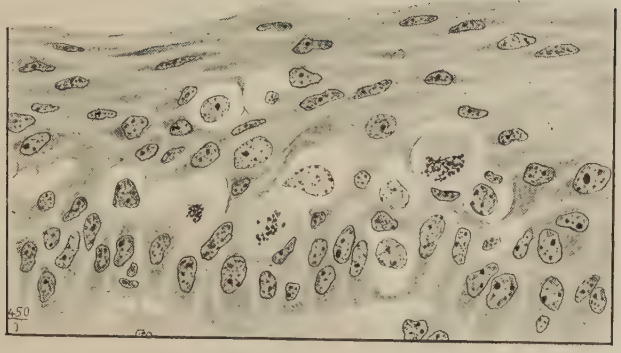
Le *fort grossissement* montre que ces taches claires sont des cellules de Paget, volumineuses, ségrégées, vacuolaires, siégeant dans la couche basale et la couche moyenne de l'épiderme. La couche de Malpighi est nette et continue.

Cette figure met en évidence l'existence de cellules monstrueuses atypiques, en l'absence de toute hyperplasie.

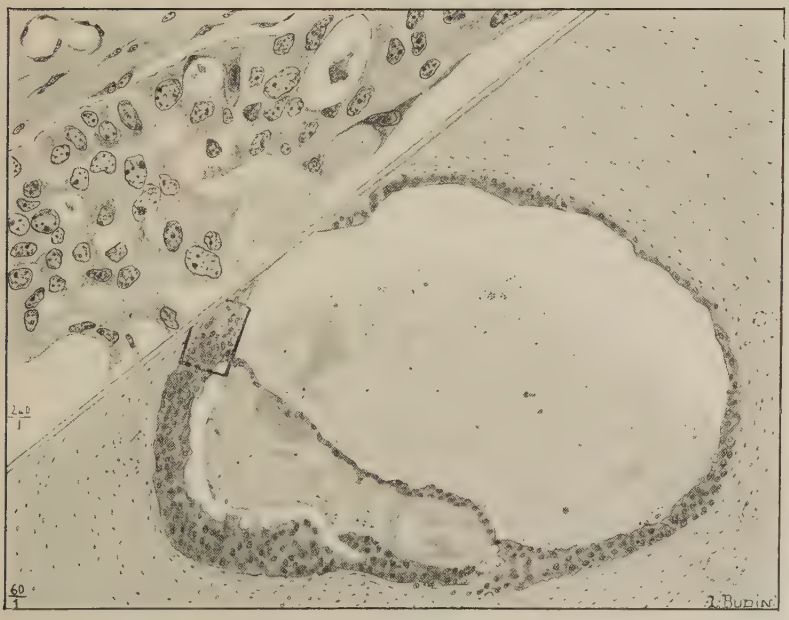
Figure 2. — Coupe d'un galactophore dans la profondeur du sein. Hématéine-éosine.

Le *faible grossissement* montre un galactophore à sa bifurcation, dilatée. A droite et en haut, sa paroi est normale bien que distendue. Elle est progressivement le siège d'une prolifération qui atteint son maximum à la partie inférieure de la coupe.

Le *fort grossissement* montre que cet épaississement est constitué par des cellules atypiques, dont quelques-unes volumineuses, vacuolaires, ressemblent aux cellules de Paget.


450
1

37
1
J. BUDIN


240
1
60
1
J. BUDIN

derme, avec épaississement considérable et hyperacanthose, hyperplasie qui cependant manque par endroits.

La limite de l'épiderme est partout parfaitement nette.

L'épiderme est parsemé de taches claires, qu'un fort grossissement montre être des cellules de Paget. Elles siègent à un niveau variable dans l'épaisseur de l'épiderme, isolées ou rassemblées en amas. Elles sont volumineuses, deux ou trois fois plus que les cellules voisines. Leur noyau est boursouflé, irrégulier, plus ou moins lobulé, parfois multiple, souvent en mitose, mitose typique ou atypique. Le protoplasme est rétracté, vacuolaire. Souvent la cellule se présente comme une vaste vacuole entourée d'une étroite bande protoplasmique, le noyau formant un mince croissant fortement chromatique à la périphérie. Les filaments d'union manquent absolument. Les inclusions de cellules les unes dans les autres avec aspect en manteau sont nombreuses. Autour de ces cellules, des cellules normales sont écrasées, aplaties, formant une sorte de coque à un nid de cellules de Paget. Il n'y a aucune espèce de transition entre les cellules normales et les cellules de Paget.

On trouve ces cellules partout, même dans les régions où manque l'hyperplasie.

2° A l'emplacement du mamelon, l'hyperplasie est intense, aussi bien typique qu'atypique. On voit en effet partir de la profondeur de l'épiderme des bourgeons constitués uniquement par des cellules analogues à celles que nous venons de décrire.

De plus, à ce niveau, les coupes montrent l'atteinte des galactophores. Leur paroi est considérablement hypertrophiée, composée de cellules atypiques, monstrueuses, incluses par groupes de plusieurs dans une autre réduite à une mince lame de protoplasme. Les galactophores restent parfaitement reconnaissables grâce à la disposition générale des cellules, leur lumière bourrée de cellules desquamées, leur ceinture de cellules myoépithéliales. La figure 3 sem-

ble bien montrer la continuité des lésions épidermiques et des galactophores.

Dans la même région, on trouve des boyaux de cellules atypiques rappelant plus ou moins les lésions décrites ci-dessus, ayant aussi bien avec les galactophores qu'avec l'épiderme, des rapport de continuité. Tout autour, on constate une sclérose intense et une infiltration plasmocytaire.

Un fragment prélevé dans la profondeur montre la transformation de la paroi des galactophores se faisant de proche en proche, et émettant des bourgeons qui pénètrent dans quelques acini (fig. 4) alors que d'autres, voisins, appartenant de toute évidence au même arbre glandulaire, restent indemnes, et que le tissu conjonctif ne présente pas d'autre infiltration cellulaire que plasmocytaire.

Les ganglions sont envahis par un épithélioma plus ou moins atypique, mais dans lequel on reconnait de place en place de grands éléments vacuolaires rappelant ceux de l'épiderme et des galactophores.

Obs. 6. — (Pr Lecène). — Mme B... Joséphine, 63 ans.

Début 15 mois auparavant par un changement de coloration du mamelon qui devient d'un rouge intense, coloration qui s'étend à la peau voisine. En même temps apparition de prurit à ce niveau et beaucoup plus rarement douleurs lancinantes.

Trois mois après le début le mamelon s'est peu à peu rétracté à mesure que la coloration rougeâtre s'accentuait et qu'il se produisait un suintement rosé. Il y a 3 mois apparait un écoulement franchement sanguinolent. Il y a 2 mois, la malade s'aperçoit de l'existence d'une grosseur dans le sein, du volume d'un œuf environ.

Antécédents : pas de traumatisme local. 4 enfants. N'a allaité que le dernier sans aucun incident.

Examen : le mamelon a disparu. A sa place et à celle de

l'aréole se trouve un placard arrondi recouvert d'une petite croûte jaunâtre qui laisse voir par transparence une coloration rouge. Lorsqu'on enlève cette couche peu épaisse on constate que le mamelon est remplacé par une dépression entourée par une zone rouge et exculcérée. Le placard a les dimensions d'une pièce de 1 franc. Son contour est nettement limité. Il est recouvert par endroits d'une mince couche d'épiderme.

Tout le sein semble épaissi sans qu'on puisse sentir une tumeur nettement limitée. Le sein est mobile sur les plans profonds. La peau, dans la région externe seulement, fait peau d'orange quand on cherche à la plisser.

Ganglions axillaires petits contre la paroi thoracique. Rien dans la région sus-claviculaire.

L'autre sein est normal.

Opération le 24 juin 1908. Ablation du sein et de la partie sous-jacente du pectoram, évidement complet de l'aisselle en bloc. Débridement du lambeau inférieur. Réunion, deux drains.

Suites opératoires : rien à signaler.

Le 6 mai 1909, récidive sous forme de nodules multiples au voisinage de la cicatrice, masse sous-claviculaire, œdème et douleur du membre supérieur droit.

Anatomie pathologique :

Macroscopiquement : sur une coupe, le sein présente l'aspect d'une masse graisseuse parcourue par des traînées fibreuses. En un point le tissu est plus dur, grisâtre : criant sous le couteau, mal limité. Dans la graisse de l'aisselle, plusieurs ganglions manifestement néoplasiques. Points jaunes dans un tissu gris.

Microscopiquement. Le derme est le siège d'une abondante infiltration plasmocytaire.

L'épiderme est plus ou moins hyperplasié, sa limite profonde est nette.

Il présente un aspect déchiqueté, en dentelle, dû à la pré-

sence d'amas de cellules énormes à contour lisse, ségrégées, à noyaux irréguliers plus ou moins lobulés, à protoplasme vacuolaire. Le plus souvent une énorme vacuole occupe la plus grande partie de la cellule refoulant le noyau et le protoplasme à la périphérie. Nombreux aspects de cellules en manteau, de cellules incluses les unes dans les autres. Ces cellules sont soit isolées, soit plus souvent réunies en amas qui dessinent dans l épiderme des logettes irrégulièrement et incomplètement cloisonnées. Autour de ces logettes l'épithélium normal est refoulé, aplati, et leur constitue une sorte de coque. Les cellules de Paget paraissent parfois incluses dans des cellules normales, mais celles-ci en réalité n'en font jamais complètement le tour. On rencontre ces cellules à tous les étages de l'épiderme, même dans la couche cornée (corps ronds) où elles se présentent sous la forme de 2 ou 3 noyaux entourés de couches cornées concentriques.

Les phanères participent de ces transformations.

Au voisinage de l'ulcération, on voit des galactophores coupés longitudinalement : En quelques points leur paroi est normale, présentant une couche cubique recouverte d'une assise cylindrique, paroi normale qui est progressivement remplacée par des cellules identiques à celles que nous avons décrites dans l'épiderme, et considérablement épaissies. Les galactophores sont entourés d'une abondante infiltration de plasmocytes.

L'examen microscopique du fragment prélevé dans la profondeur montre des galactophores qui présentent les mêmes altérations et qui sont entourés de boyaux épithéliomateux atypiques.

L'examen microscopique des ganglions n'a pas été pratiqué.

ETUDE CLINIQUE

La maladie de Paget est une affection rare (*1 o/o des cancers du sein, Burns*) et atteint surtout les femmes âgées, de 40 à 60 ans, ayant le plus souvent allaité. On peut la voir chez l'homme chez lequel elle est 10 fois moins fréquente.

Au début, c'est une petite lésion sans grand caractère, crevasse, ulcération croutelleuse, végétation verruqueuse du mamelon, lésion indolente ou prurigineuse, survenue sans cause apparente, persistante et extensive malgré tous les traitements. Exceptionnellement, l'apparition de cette ulcération caractéristique est précédée par celle d'un écoulement sanglant par le mamelon (un an auparavant dans l'observation n° 2) ou d'une tumeur à distance (quinze mois auparavant dans un cas de Kilgore).

A la période d'état elle présente des caractères bien particuliers qui ont été minutieusement décrits par Darier, caractères assez nets pour permettre souvent le diagnostic clinique avant toute biopsie. Il s'agit, à ce stade, « d'une tache rouge, granuleuse, érosive ou exulcéreuse, marbrée d'îlots rosés, épidermisés, remar-

quable par la netteté de son contour polycyclique que borde un fin ourlet ou une collerette de squame. La nappe érosive est sous-tendue par une fine induration papyracée ». Cette ulcération s'étend progressivement, envahissant toute l'aréole puis la dépassant.

Au bout d'un temps variable, survient la rétraction du mamelon qui s'efface et s'aplanit complètement, rétraction dont la valeur pronostique est considérable, et qui permet de prévoir le cancer clinique.

Ce cancer apparaît sous forme d'une tumeur, soit sous-jacente à l'ulcération, en continuité avec sa base indurée, soit dans l'épaisseur de la glande, en apparence indépendante. A partir de ce moment, on assiste à l'évolution d'un cancer du sein banal, avec sa malignité, ses métastases ganglionnaires, son pronostic fatal si l'intervention n'est pas pratiquée précocement.

La période qui précède le stade de cancérisation clinique est d'une durée variable, d'une durée de 1 à 5 ans dans les cas que nous rapportons. Quand apparaît la rétraction mamelonnaire, on peut prévoir le cancer dans les deux années qui suivent. Cette transformation est-elle fatale ? En l'absence de cas diagnostiqués précocement, non traités, et suivis assez longtemps, et qui permettraient d'en douter, on peut considérer que la terminaison en cancer est la règle (Darier).

ETUDE HISTOLOGIQUE

L'examen d'un fragment prélevé en bordure de l'ulcération montre dans l'épiderme, l'élément caractéristique : la cellule dite de Paget, décrite par Darier.

A un faible grossissement, les cellules de Paget se présentent comme autant de taches claires, qui lorsqu'elles sont nombreuses, donnent à l'épiderme un aspect ajouré et bouleversé.

A un fort grossissement, ces cellules présentent les caractères suivants :

Elles sont hypertrophiées, nettement plus volumineuses que les cellules malpighiennes normales avoinantes. Leur contour est arrondi, lisse, comme tendu : on constate, en effet, qu'il n'y a pas trace de filaments d'union. Leur protoplasme est clair, plus ou moins vacuolaire. Le plus souvent une vacuole volumineuse le repousse en un mince croissant périphérique. Le noyau est soit atrophié, soit plus souvent volumineux, parfois pâle, parfois hyperchromatique ; son contour est irrégulier, plus ou moins lobulé ; il est souvent multiple. Les mitoses, typiques ou atypiques, sont nombrenses.

Les cellules voisines sont parfois refoulées, écrasées,

constituant une sorte de coque à une ou plusieurs cellules de Paget. Parfois la cellule de Paget paraît avoir pénétré dans une cellule normale mais un examen attentif montre que celle-ci ne l'entoure jamais complètement. Il n'y a aucune transition entre les cellules de Paget et les cellules normales de l'épiderme.

On trouve ces cellules à tous les étages de l'épiderme, jusque dans la couche cornée où elles se présentent sous l'aspect de corps ronds, la résistance de ses éléments s'expliquant difficilement s'ils ne sont au moins partiellement kératinisés (Darier).

Les cellules de Paget sont soit isolées, soit réunies en nid de plusieurs évoquant l'idée des groupements en thèque des noevi (Obs. n° 2). Lorsqu'elles sont groupées, ces cellules sont soit adossées les unes aux autres, soit incluses les unes dans les autres, comme si la division hâtive avait été incomplète. C'est dans ce cas qu'on trouve les aspects dits de cellules en manteau, ou plusieurs cellules étant incluses dans une autre dont le protoplasme et le noyau sont refoulés à la périphérie.

Quand les cellules de Paget sont très abondantes, elles donnent à l'épiderme un aspect bouleversé. Mais, caractère essentiel, sa limite profonde est toujours nette ; si distendue et si étirée que soit la couche basale soulevée par des amas de cellules de Paget faisant saillie dans le derme, elle ne présente aucune discontinuité.

L'épiderme est presque partout le siège d'une prolifération des éléments typiques, avec épaississement considérable, hyperacantose, avec étranglement partiel

des papilles, hyperplasie qui accompagne presque toujours la présence des cellules de Paget, mais non cependant d'une manière constante, comme le montre la figure n° 1, fait sur lequel nous reviendrons plus bas.

Les phanères participant de la transformation de l'épiderme.

Le derme est constamment le siège d'une infiltration abondante de cellules rondes, surtout de plasmocytes, on trouve quelques rares lymphocytes ou polynucléaires. Mais à ce stade, on n'y trouve pas trace de cellules de Paget isolées ou groupées en cordons tant dans le tissu conjonctif que dans les lymphatiques.

Mais, à côté des lésions cutanées, existent également des lésions des galactophores. Elles existaient constamment dans les cas que nous rapportons, et en particulier dans les deux premières observations où l'évolution clinique et les lésions étaient peu avancées. Il semble d'ailleurs que tous les observateurs les aient constatées, pour autant qu'ils ne se soient pas contentés d'une petite biopsie périphérique.

La paroi des galactophores est en effet le siège d'une abondante hyperplasie, soit sous forme de villosités intracanaliculaires, encore typiques, soit, le plus constamment, sous forme d'un épaississement considérable, distendant le conduit, l'oblitérant parfois complètement; cette paroi est composée de cellules irrégulières, souvent volumineuses, vacuolaires, rappelant les cellules de Paget, présentant de nombreuses monstruosités, des

mitoses fréquemment atypiques témoignant d'une abondante prolifération. Les cellules sont parfois groupées en logettes qui délimitent des éléments aplatis, distendus, fortement colorés. La lumière contient des cellules desquamées, plus ou moins nécrosées.

N'étaient la disposition générale des cellules, l'existence d'une lumière, d'une ceinture de cellules myo-épithéliales, d'une couche élastique intacte, qui montrent bien qu'il s'agit de galactophores ; on pourrait prendre ces conduits pour des cordons cancéreux. Les galactophores sont le centre d'une infiltration plasmocytaire abondante, et d'une réaction fibreuse assez marquée, surtout au voisinage du mamelon, ce qui explique la rétraction de celui-ci.

Cette transformation s'étend en surface le long des galectophores, parfois très profondément, jusqu'aux acini qui sont généralement respectés mais qui peuvent être envahis, comme le montre la figure 4, envahissement qui est indiscutablement secondaire.

A la période de cancer proprement dite, l'examen histologique montre qu'il s'agit d'un épithélioma, mais d'un épithélioma bien particulier, qui paraît avoir avec l'ulcération qui l'a précédé, non seulement une relation dans le temps comme cela existe par exemple entre une vieille ulcération et le cancer spino ou baso-cellulaire qui lui sera consécutif, cancer qui lui-même ressemblera à n'importe quel autre cancer spino ou baso-cellulaire, mais encore des ressemblances histologiques frappantes.

Les boyaux cancéreux naissent soit de l'épiderme, soit des galactophores. Il semble que la rupture des gaines protectrices et l'infiltration du tissu conjonctif se fassent le plus souvent au niveau de l'abouchement des galactophores à la peau. Quoi qu'il en soit, cette question d'origine paraît sans intérêt, les boyaux cancéreux, qu'ils proviennent de la prolifération envahissante d'un bourgeon de cellules dyskératosiques, ou de la rupture de la paroi d'un galactophore avec essaimage du tissu conjonctif, nous ayant paru avoir les mêmes caractères. Il s'agit de cordons plus ou moins ramifiés, lobulés, tubulés, corniculés. Leur cytologie est bien spéciale et nous ne pouvons faire mieux que de citer Darier :

« Leurs éléments constituants, ne sont pas spino-cellulaires, c'est-à-dire malpighiens, typiques, et les globes épidermiques font défaut ; ni baso-cellulaires, c'est-à-dire atypiques, petits, tous pareils, tassés et mal limités ; ni semblables à ceux d'un cancer vulgaire du sein, c'est-à-dire cylindriques ou polygonaux, de type glandulaire à cytoplasme granuleux ou vacuolé, comme les cellules physaliphores de Virchow. Les éléments du cancer de Paget ressemblent aux cellules dyskératosiques que j'ai décrites dans l'épiderme, avec la seule différence qu'un grand nombre d'entre elles semblent incluses dans d'autres cellules, lesquelles sont aplaties en croissant ou en anneau ; l'aspect est celui de zones concentriques diversement teintées autour d'un noyau central, ces zones étant souvent nucléées elles-mêmes : ce sont en somme des cellules dites en manteau ».

Les ganglions n'ont été étudiés que dans un seul des

cas que nous rapportons. Ils sont envahis par des boyaux métastatiques, complètement atypiques en certains points, mais rappelant nettement en d'autres la tumeur mammaire originelle. On trouve en particulier de grandes cellules vacuolaires semblables à celles qu'on trouve dans l'épiderme ou la paroi des galactophores.

Quant aux métastases viscérales, nous n'avons pas eu l'occasion d'en étudier. Darier rapporte les cas de Morris « (péritoine et foie, poumon, surrénales) », d'Erhardt (plèvre), Krogius (poumon).

DISCUSSION

Du court historique que nous avons fait de la question, il résulte que les points ayant surtout retenu l'attention des différents auteurs sont :

La nature et l'origine de la cellule de Paget.

Les rapports de l'ulcération mamelonnaire avec le cancer sous-jacent.

Ce sont les points sur lesquels nous voulons revenir.

Les théories concernant la cellule de Paget se résument en somme à deux :

La cellule de Paget est une cellule cancéreuse, importée, originaire d'un épithélioma des galactophores (Jacobeus, Ribbert, Schambacher, Sekiguchi, Masson).

La cellule de Paget est une cellule épidermique dont l'évolution a été viciée : c'est la cellule dyskératosique de Darier.

Tout ce que nous avons pu observer tend à confirmer cette dernière manière de voir. En effet rien ne nous autorise à croire que la cellule de Paget ait une autre origine. M. Masson, qui s'est fait récemment le défenseur de la théorie adverse, dit bien que : « le Paget caractérisé cliniquement est un épithélioma originaire des

canaux galactophores au voisinage de leur orifice, longtemps strictement épidermotrope, et tardivement propagé au tissu conjonctif ». Mais ce qu'on ne s'explique guère, c'est par quelle voie ces cellules seraient parvenues à l'épiderme. En effet si nous examinons la peau à la périphérie de l'ulcération (fig. 1), sur des coupes entières, malgré l'abondance dans l'épiderme de cellules de Paget parfaitement caractérisées, sa couche basale est indemne, parfaitement nette et continue, sans aucune trace d'effraction ; le derme est intact, et à côté de l'infiltration plasmocytaire banale, on n'y trouve de cellules cancéreuses, isolées ou en amas, ni dans les lymphatiques, ni en liberté dans le tissu conjonctif. Evidemment, sur des coupes plus centrales, à un stade plus avancé, où les cordons cancéreux envahissent de toutes parts le derme, les figures peuvent être plus confuses et plus difficiles à interpréter ; mais loin d'enlever leur valeur aux faits que nous venons de décrire, ce sont au contraire ceux-ci qui permettront d'interpréter les aspects plus complexes.

Il nous semble donc que l'envahissement de l'épiderme par sa face profonde est inadmissible. Quant à la migration active des cellules à travers l'épiderme, parallèlement à sa surface, elle est aussi peu concevable, étant donné le volume des cellules parfois deux ou trois fois plus grosses que les cellules malpighiennes normales, l'absence de toute espèce de déformation pouvant faire penser à des mouvements amiboïdes (leur contour étant au contraire régulièrement arrondi, leur paroi est comme tendue, turgide), l'intégrité des cellules

avoisinantes, dont l'appareil filamenteux si serré est parfaitement conservé, alors que le déplacement d'éléments du volume de la cellule de Paget ne se conçoit pas sans dislocation sur son trajet. Les défenseurs de cette théorie citent souvent Borst, qui a donné, d'un cancer de la lèvre envahissant l'épiderme, des figures, que sur la foi de description de Heinemann, il compare à la maladie de Paget. En réalité, il nous a paru qu'il n'y avait rien de commun entre les gros bourgeons de cellules denses, régulières, fortement colorées, dissociant l'épiderme voisin, et les figures de la maladie de Paget.

Il nous semble donc que la seule origine possible est l'origine épidermique, et qu'on doit admettre avec Darier que la cellule de Paget est une cellule dyskératosique, en entendant par dyskératose : « des altérations épithéliales dans lesquelles un certain nombre de cellules Malpighiennes s'isolent et se différencient de leurs voisines, n'évoluant plus comme leurs congénères, vers une kératinisation normale, mais subissent individuellement des modifications morphologiques et chimiques spéciales ». L'isolement de ces cellules épidermiques constitue la ségrégation.

Cette hypothèse est encore renforcée par l'existence de la maladie de Bowen, qui présente avec la maladie de Paget de grandes analogies cliniques et histologiques, et dont les éléments caractéristiques seraient identiques aux cellules de Paget si, précisément, ils ne présentaient un exoplasme plus ou moins intact, témoignant d'une manière indubitable de leur origine épidermique.

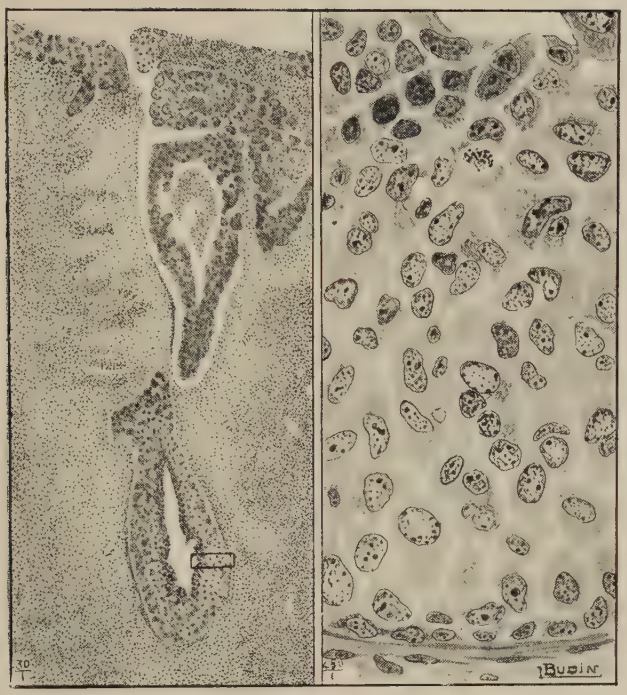
Figure 3. — Coupe faite au niveau du mamelon, en plein centre de l'ulcération. Hématoxyline phosphotungstique de Mallory.

Le *faible grossissement* montre une forte infiltration du tissu conjonctif. En haut et à gauche, épiderme œdématié (mais facilement identifié au fort grossissement par l'existence de filaments d'union, et contenant de plus des cellules de Paget). En haut et à droite, bouchon purulent. Au centre, galactophore coupé obliquement à 2 reprises.

Le *fort grossissement* montre que la paroi des galactophores est épaissie, composée de cellules irrégulières et atypiques, mais bien limitée.

Cette coupe montre une contiguité telle entre les lésions de l'épiderme et des galectophores, qu'on peut en inférer qu'elles sont continues, et montre de plus qu'elles sont étendues en surface.

Figure 4. — Hématéine-éosine. Fragment prélevé dans la profondeur du sein, montrant l'envahissement des acini par des bourgeons intracanaliculaires provenant des galactophores, l'envahissement se faisant de proche en proche, en surface, alors que le tissu conjonctif est respecté, et que galactophores et acini restent bien limités.


BUDIN

40/1
BUDIN

A ce propos, nous rappellerons que M. Darier, se basant sur une argumentation ingénieuse, a eu l'idée de réunir la maladie de Paget, la maladie de Bowen et les nœvi dans un même groupe. Ce rapprochement est justifié non seulement par la ségrégation, qu'elle soit unie ou pluricellulaire, mais encore par la tendance à l'accroissement vers la profondeur, l'évolution clinique (on sait la fréquence de la transformation cancéreuse des nœvi, en particulier les verrues molles et les lentigos), l'existence de formes de transition (un cas de maladie de Paget pigmentée, rapporté par Darier, un autre par Kreibich, un cas, rapporté par Audry, où l'on a pu discuter le diagnostic entre une maladie de Paget et un nœvocarcinome). Ces arguments ont amené Darier à conclure que les maladies de Paget et de Bowen sont des maladies nœviques, des dysembryomes progressifs apparaissant tardivement. Les objections qu'on peut soulever sont les suivantes (Bruno Bloch) : la ressemblance, peut-être purement morphologique, n'est pas sans présenter des divergences, en particulier en ce qui concerne l'élaboration du pigment ; les dégénérescences malignes ne sont pas constantes dans les nœvi. D'autre part, il existe des états très voisins des dyskératoses (étude expérimentale du cancer du goudron chez la souris), dans lesquelles il ne peut être question d'origine nœvique. Cette hypothèse ne nous paraît donc pas démontrée.

L'origine épidermique des cellules de Paget, qu'il s'agisse ou non d'un dysembryome, nous paraît établie. Mais quelle est la nature de cette cellule ? Darier avait

déjà fait remarquer que la cellule de Paget est une cellule malpighienne dédifférenciée, anaplasique. Nous avons été frappée du fait que sur toutes nos préparations, même dans des lésions qui sont celles du début (observations 1 et 2), cette cellule présente constamment un caractère non seulement atypique mais monstrueux ; elle est monstrueuse par son volume, les dimensions et les irrégularités de son noyau, la fréquence des mitoses anormales, la tendance à la prolifération que marquent le nombre de ces mitoses et les divisions hâtives et incomplètes qui aboutissent à des figures de cellules incluses les unes dans les autres.

Et ne sont-ce pas là, bien qu'on ne puisse encore parler de prolifération envahissante, les caractères histologiques d'une cellule cancéreuse ? N'est-on pas autorisé à admettre que l'on assiste dans ce cas, à l'un des stades du cancer, la cancérisation de la cellule, cancérisation qui peut, comme le montre la figure 1..., se voir en dehors de toute hyperplasie, contrairement aux idées soutenues par Ménétrier, qui veut que l'hyperplasie néoplasique soit due à la transformation d'une hyperplasie typique ; Fridtjof Bang a attiré l'attention sur ce fait, et distingue dans le développement du cancer : « deux facteurs, l'un entraînant la transformation de la cellule, tandis que l'autre incite les cellules à se diviser et provoque le processus de l'hyperplasie, qui accompagne l'évolution du cancer ».

Quoi qu'il en soit, suivant la définition que l'on donnera du cancer, que l'on se contente de l'atypie ou des monstruosités cellulaires, ou que l'on exige la prolifera-

tion envahissante, que l'on se contente des modifications cytologiques ou que l'on exige la cancérisation tissulaire, on qualifiera la cellule de Paget, et la maladie de Paget au début, de cancéreuses ou de précancéreuses. On peut dire schématiquement que l'évolution se fait en deux temps : transformation atypique et monstrueuse de la cellule, puis prolifération de cette cellule et rupture de la couche basale et envahissement du tissu conjonctif, constitution d'une tumeur, et stade du cancer clinique. En réalité cette division est artificielle et ne correspond qu'à un degré dans l'évolution de la lésion, évolution qui est parfaitement continue.

Les relations existant entre les lésions cutanées et celles des galactophores ont été l'objet de nombreuses discussions. Dans tous les cas, même les moins avancés ; même ceux où cliniquement il n'y avait pas de cancer, (en particulier les 3 premières observations), nous avons observé, en même temps que les altérations de l'épiderme, la prolifération de la paroi des galactophores, prolifération constituée par des cellules atypiques, bien que parfaitement limitée. Cette atteinte des galactophores avait frappé l'attention des premiers observateurs (Butlin, Thin y ont insisté, plus tard Jacobeus la déclare constante) et il semble que les auteurs l'aient constatée dans tous les cas où l'examen de la pièce a été suffisamment complet, sans toujours l'interpréter correctement. Qu'une des deux lésions ait précédé l'autre, c'est ce qu'il est impossible de préciser, en l'absence

d'observations suffisamment précoces. L'existence de Paget extra-mammaires, rendrait cependant vraisemblable l'existence d'une lésion mamelonnaire cutanée pure. Par contre, les faits récemment rapportés par Cheatle, permettent-ils de supposer que la lésion peut débuter par les galactophores. Cet auteur décrit, en effet, tant sur des pièces opératoires (ablation pour adénome ou cancer), que sur des pièces d'autopsie, prélevées chez des femmes qui de leur vivant n'avaient présenté aucun symptôme mammaire, des lésions des galactophorès, identiques à celles que nous venons de décrire (ses figures seraient superposables aux nôtres), qui peuvent rester longtemps latentes, puis rompre les enveloppes élastiques et conjonctives et aboutir au stade de carcinome, lésions qu'il qualifie de : « hyperplasie épithéliale dysgénétique. » Cette possibilité de points de départ différents explique les divergences de la clinique, et les débuts indiscutables (obs. 2), quoique rares, par un écoulement par le mamelon, ou même une tumeur profonde. Mais il semble bien que la région d'élection soit à l'orifice externe des galactophores, région de transition entre l'épithélium malpighien et l'épithélium de revêtement à 2 assises des canaux excréteurs, région qui est peut être une zone de moindre résistance.

Quoi qu'il en soit, et Butlin qui en a donné les premières descriptions histologiques l'avait déjà affirmé, les altérations de l'épiderme et des galactophores dans la maladie de Paget sont *continues*. (Nous aurions voulu l'illustrer par une coupe longitudinale d'un galactophore dans la totalité, mais les pièces ne s'y sont point prêtées

et il nous faut nous contenter d'une image approximative comme celle de la (fig. 3). De plus ce sont au moins au début des lésions *superficielles*, la couche de Malpighi et la paroi des galactophores restant bien limitées, bien que dès ce stade les cellules présentent les caractères morphologiques des cellules cancéreuses. Puis, à un moment donné, en un point quelconque, soit au niveau de l'épiderme, soit au niveau des galactophores, peut-être le plus souvent à l'orifice externe de ceux-ci, la prolifération devient si intense qu'elle entraîne la rupture des enveloppes protectrices et l'invasion du tissu conjonctif, rupture qui tient sans doute plus à la pression mécanique qu'à une modification dans la nature des cellules (Kilgore). Et c'est peut-être cette mise en liberté dans les tissus voisins, qui fait intervenir des facteurs que nous ignorons, et supprime tout frein à la prolifération, laquelle devient vraiment désordonnée, envahissante, métastatique. Ainsi prendra naissance un cancer, qui lui-même aura des ressemblances frappantes avec les lésions initiales.

Cheatle compare son « hyperplasie épithéliale dysgénétique », qui, nous l'avons dit, est identique aux lésions correspondantes de la maladie de Paget, à celle que l'on obtient dans le cancer expérimental du goudron chez la souris ; il nous semble que la comparaison vaut pour la maladie de Paget tout entière. Cet auteur rapporte une expérience de Murray, qui a prélevé chez la souris, dans la tumeur, des cellules histologiquement cancéreuses, mais encore localisées à un épiderme hyperplasié, qui est bien limité par une ba-

sale intacte, et les a greffées chez un autre animal, chez lequel cette greffe a donné naissance à un carcinome avec métastases. Cette expérience témoigne de la nature déjà essentiellement maligne de ces cellules. Elle est très intéressante à notre point de vue, car la comparaison entre ces cellules et les cellules de Paget de l'épiderme et les cellules atypiques des galactophores confirme encore l'impression que, dès le début (au moins dès le début clinique), ces dernières sont également des cellules cancérisées. De plus, l'évolution du cancer du goudron qui passe par un stade d'hyperplasie et de cancérisation cellulaire, d'abord bien limitées, pour aboutir à un stade de carcinome, évolution qui peut se prolonger pendant longtemps (le quart de la vie chez l'animal, 20 à 30 ans chez l'homme), éclaire également l'évolution si prolongée de la maladie de Paget.

Tous ces faits mettent en évidence, nous semble-t-il, la parfaite continuité qui caractérise l'évolution de cette affection, aussi bien dans le temps que dans l'espace, et ce qu'il y a de schématique à vouloir diviser en un stade dit précancéreux et un stade cancéreux, une maladie qui se développe si progressivement et si fatalement en cancer.

TRAITEMENT

Il faut traiter la maladie de Paget comme une tumeur maligne.

La radiothérapie n'a pas donné de résultats satisfaisants.

Le seul traitement est le traitement opératoire.

Même à la phase de début, l'exérèse locale est contre-indiquée ; en effet, étant donné qu'il est difficile d'apprécier l'étendue en profondeur des lésions, que leur gravité n'est pas toujours proportionnelle à leur ancienneté, et qu'à l'âge des malades qui les présentent, la question esthétique perd de son importance, il faut, d'emblée, faire l'ablation complète du sein. Quant au curage axillaire, on peut s'en passer s'il n'existe pas de ganglions décelés par l'examen clinique (obs. 1, 2, 3).

A la phase de tumeur, l'opération large s'impose comme dans tout cancer du sein, ablation large et curage axillaire.

On peut craindre dans certains cas, étant donné l'étendue de la surface infectée (obs. 6), l'infection de la plaie opératoire. Il y aurait lieu peut-être dans ce cas, de ne

pas faire de suture primitive complète, mais de reprendre l'opération de Halsfed, et de favoriser la production d'une large cicatrice fibreuse, mauvais terrain pour les récidives cancéreuses.

CONCLUSIONS

1° La maladie de Paget du sein est une affection à évolution très lente, survenant vers 40 ou 50 ans, débutant le plus souvent par une ulcération superficielle bien caractérisée, et se terminant après des années par un cancer du sein.

2° Les caractères histologiques sont les suivants :

a) la présence dans l'épiderme de l'ulcération, de cellules dites de Paget, cellules dont l'origine épidémique nous paraît indiscutable.

b) la prolifération bien limitée des galactophores.

c) les caractères morphologiques des cellules de Paget et des cellules qui constituent l'hyperplasie de la paroi des galactophores, sont ceux des cellules cancéreuses, et existent déja bien avant la prolifération envahissante.

d) l'un et l'autre point de départ sont également soutenables et expliquent la divergence des débuts cliniques. Il semble cependant qu'il se fasse le plus souvent à l'orifice cutané des galactophores, zone de transition entre l'épiderme et l'épithélium de revêtement des canaux excréteurs.

e) la dyskératose épidermique et l'hyperplasie de la paroi des galactophores sont des lésions continues.

f) Elles sont superficielles, au moins au début, et bien limitées en profondeur, bien que constituées par des cellules déjà atypiques.

g) Puis à un moment donné, en un point variable, au niveau d'un bourgeon dyskératosique ou d'un galactophore, la prolifération devenue intense entraîne la rupture des enveloppes protectrices et l'envahissement du tissu conjonctif, d'où développement d'un cancer qui présente les plus grandes ressemblances avec les éléments qui lui ont donné naissance, et qui est tout à fait distinct d'un épithélioma glandulaire ou cutané banal.

3° Etant donné la progression et la continuité des lésions, le caractère dès le début histologiquement cancéreux des cellules, caractère qui fait prévoir l'évolution maligne fatale, il nous paraît schématique de vouloir diviser cette affection en une phase précancéreuse et une phase cancéreuse; si l'on conserve ces termes, il faut savoir qu'ils ne correspondent qu'à des degrés dans l'évolution, et non à un changement dans la nature des lésions.

4° Etant donné la nature des lésions, et qu'il est impossible d'apprécier, même au début, leur étendue en profondeur, le seul traitement est l'ablation complète du sein.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président de la thèse,
LECÈNE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

Bang (Fridtjof). — L'étude de la cancérisation de la cellule. (*Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, Mars, 1923.

Bloch (Bruno). — Les nœvo-carcinomes. — (*Congrès de dermatologie, Strasbourg*, 1923.

Bloodgood. — *Archives of Surgery*, 1924, t. VIII.

Borst. — Sur la possibilité d'une extension intra-épidermique étendue des cancers de la peau. *Werhanlungen der Deutschen path. Gesellsch*, 7 tag. 1904.

Burns. — *Edinburgh Médical journal*, 1916.

Butlin. — Medico chirurgical transactions 1876.

Campy. — Cancer du goudron. *Bulletin de l'association française pour l'étude du cancer*, juillet 1923.

Cheatle. — Desquamative and dysgenetic epithelial hyperplasias in the breast. — *The British journal of Surgery*. Janvier 1926.)

Darier. — In *thèse Wickham*, Paris, 1890.

Darier. — *Pratique Dermatologique*, t. III, 1902.

Darier — Le cancer des dyskératoses. (*Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*. Séance du 21 juin 1920.

Darier. — *Bulletin de la Société de dermatologie de Strasbourg*, Séance du 18 janvier 1925.

Darier. — Les nœvo-carcinomes. (*Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*. Novembre 1913)

Duhring et Wile. — *American journal of Med.*, 1884.

Dupouy. — *Thèse de Bordeaux*, 1910.

Fibiger. — Recherches sur la production expérimentale du

cancer chez le rat et la souris. (*Bulletin de l'association française du cancer*, 1921).

Finley. in *Keen's-Surgery*.

Handley (Sampson). — *British journal of Surgery*, 1919.

Hartmann. — *Revue générale de clinique et de thérapeutique*, 1917.

Hartzell — *Journal of Cutaneous Disease*, 1910 Dix cas de maladies de Paget extra-mammaire.

Heimann. — Precancerous dermatoses (*Journal of cancer research, Baltimore*, 1915.

Jacobœus. — *Virchow's Archiv. Bd.* 178, 1904.

Jopson and Speese *Annals of Surgery*, 1915.

Karg. — *Deutsche Zeit f. Chirurgie*, 1892, XXXIV.

Kilgore. — *Archives of Surgery*, 1921, t. III.

Kyrle. — *Archiv. f. Dermat. u. Syph.*, 1907.

Masson, — Réunion dermatologique de Strasbourg. Séances du 20 juillet 1924 et du 18 janvier 1925.

Masson. — Les nœvocarcinomes (*Congrès de dermatologie de Strasbourg*, 1923).

Ménétrier et Peyron. — Etapes histologiques du cancer de Goudron (*Bulletin de l'association française pour l'étude du cancer*, janvier 1923).

Paget (sir James). — Saint Bartholomew's reports, 1874.

Pautrier et Lévy. — Réunion dermatologique de Strasbourg. Séance du 18 janvier 1925.

Ribbert. — *Deutsch. M. Woch.*, 1905, XXXV.

Richon. — La maladie de Bowen des muqueuses et sa cancérisation (*Thèse de Paris*, 1924).

Schambacher. — *Deut-Zeit fur Chirurgie*, 1905, t. LXXX.

Sekiguchi. — *Annals of Surgery*, 1917.

Thin. — Transactions of the Pathological Society, 1881.

Wickham. — *Thèse de Paris*, 1890.

V. Winiwarter. — Maceks Handbuch d. Hautkrankheit, 1907.

(1926) Saint-Amand (Cher). — Imp. A. CLERC.